

Grenzen vervagen

Citation for published version (APA):

ten Cate, H. (2003). Grenzen vervagen: hemostase in beweging. Maastricht: Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/spe.20030314hc>

Document status and date:

Published: 14/03/2003

DOI:

[10.26481/spe.20030314hc](https://doi.org/10.26481/spe.20030314hc)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

**Grenzen vervagen:
Hemostase in beweging**

Colofon

Basisontwerp en realisatie: Unigraphic, Universiteit Maastricht

Illustratie omslag: Sybren ten Cate

ISBN 90-5681-167-3

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.

Grenzen vervagen: Hemostase in beweging

Rede

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van hoogleraar Interne Geneeskunde
aan de Universiteit Maastricht
op 14 maart 2003

door

dr. H. ten Cate



Universiteit Maastricht

Inleiding

Geachte toehoorders!

Aan het begin van deze rede met als centraal thema een onderwerp dat u wellicht niet bekend is, wil ik enkele begrippen verduidelijken. De positie die ik mag gaan bekleden is een hoogleraarschap in een bijzonder gebied van de interne geneeskunde, met de naam 'Klinische Trombose en Hemostase'. 'Klinisch' betreft uiteraard het werk en onderzoek met patiënten binnen het ziekenhuis of de kliniek. 'Trombose en Hemostase' verwijst naar de inhoud van het vakgebied. Trombose is een aandoening waarbij door overmatige bloedstolling stolsels ontstaan in slagaders, of in aders. Hemostase verwijst naar de functie van de bloedstolling als bloedstelper en hersteller van schade in geval van een beschadigd bloedvat. In de titel van mijn rede heb ik het hele proces van bloedstelping en stolling als 'hemostase' aangeduid.

Het vakgebied 'Klinische Trombose en Hemostase' houdt zich tot nu toe vooral bezig met alle aandoeningen bij mensen die gepaard gaan met een tekort of een teveel aan bloedstolling, dus bloeding of trombose. Hierbij kunt u onder meer denken aan het hartinfarct, waarbij trombose in een of meer kransslagaderen optreedt; de beroerte, met trombose of embolie in een hersenslagader; of het trombosebeen, waarbij een trombus in de ader van het been optreedt. Degene die aan bloedstollingonderzoek en diagnostiek doet komt dan ook een scala aan specialisten tegen op zijn pad, van cardioloog tot vaatchirurg, van radioloog tot dermatoloog enzovoorts.

Terwijl de bloedstolling een jaar of dertig geleden nog geen eigen gezicht had, heeft het zich de laatste decennia door de inspanning van velen een bijzondere plaats verworven. Het is de verdienste van mijn illustere voorgangers als Jan Sixma, Coen Hemker en Jan Wouter ten Cate dat de klinische trombose en hemostase is ontstaan en zich nadrukkelijk gemanifesteerd heeft als onafhankelijk vakgebied. Dit heeft het onderzoek en de patiëntenzorg op dit gebied sterk gestimuleerd, iets wat destijds hard nodig was. Inmiddels heeft het Nederlandse stollingsonderzoek zich ontwikkeld naar een internationaal topniveau.

In het voorliggende verhaal wil ik u echter opmerkzaam maken op meer recente aspecten betreffende de bloedstolling, die niet altijd direct met stolselvorming of bloeding te maken hebben. Hiertoe wil ik u eerst mee terugnemen in de evolutie naar een moment dat de bloedstolling nog zeer primitief was. Ik wil dan schetsen hoe dit systeem zich in complexiteit heeft ontwikkeld tot een mechanisme dat vele interacties met

biologisch belangrijke processen aangaat en daarmee de door ons gestelde grenzen te buiten gaat. Vervolgens wil ik speculeren over de betekenis van de bloedstolling voor orgaanfalen; hoe beïnvloedt de bloedstolling bijvoorbeeld het beloop van een hartinfarct en vooral de mate van weefselschade?

Als laatste wil ik dan in het licht van dit alles, de plaats van de Klinische Trombose en Hemostase van de nabije toekomst bepalen en wil ik pleiten voor een verdere ontwikkeling van dit nog jonge vakgebied en ik hoop dat u dat na afloop met me eens zult zijn.

Hemostase in beweging, deel 1

De oerbloedstolling wordt het best geïllustreerd aan de hand van de Limulus- of pijlstaartkrab. Dit zeer geconserveerde ongewervelde dier beslaat een evolutionaire periode van ruim 500 miljoen jaar en wordt dan ook als een levend fossiel beschouwd¹. Dat de pijlstaartkrab gedurende deze periode vrijwel geconserveerd is gebleven dankt hij waarschijnlijk mede aan een zeer efficiënt afweermecanisme. De overleving van dit dier is op zich bijzonder gezien de continue bedreigingen die zich in deze periode hebben voorgedaan, inclusief aanvallen door micro-organismen, zoals bacteriën en parasieten. Een van de centrale afweermecanismen van de pijlstaartkrab is simpel en goed geconserveerd in de evolutie: binnendringende bacteriën bevatten kapseleiwitten, lipopolysacchariden, die reageren met een gelerend eiwit uit hemocyten, het lysaat. Door reactie van het bacteriële eiwit met dit lysaat treedt een stollingsreactie van de hemolymfe op, die samen met aggregatie van hemocyten leidt tot een snelle afkapseling van binnendringende bacteriën. Een simpel maar blijkbaar doeltreffend mechanisme dat de tand des tijds doorstaan heeft, immers de pijlstaartkrab is nog niet uitgestorven. Genoeg over de pijlstaartkrab! Ik wilde dit dier vooral gebruiken ter illustratie van de oervorm van bloedstolling: een eenvoudig mechanisme bestaande uit enkele eiwitten, een activator en een reactie met cellen, de hemocyten. Het bloedstollingsstelsel bij de mens heeft zich de afgelopen miljoenen jaren ontwikkeld tot een ingenieus systeem bestaande uit een serie gekoppelde enzymatische reacties waarbij een veelvoud van eiwitten betrokken is². Daarnaast is er een nauwe betrokkenheid van vrijwel alle bloedcellen aan dit proces en wordt het geremd door een aantal natuurlijke antistollende eiwitten. Dit concept verhoudt zich als zeer complex tot het veronderstelde oermodel bij de eerste

gewervelden, waarin twee eiwitten een hoofdrol speelden: trombine en fibrinogeen. In het evolutionaire proces zijn stap voor stap eiwitten toegevoegd vanaf het onderste punt, fibrine. Op die wijze is een cascade opgebouwd waarbij de bovenste eiwitten evolutionair de jongste zijn³. Daarnaast is er altijd een activator nodig, die de bloedstolling aanzet, of draaiende houdt, als een motor. In analogie aan de oorspronkelijke rol in de verdediging tegen infectie, reageert het menselijke stollingssysteem ook op invasie door bacteriën of virussen met verhoogde activiteit. Deze reactie kan worden nagebootst door hetzelfde bacteriële lipopolysaccharide in te spuiten dat bij de pijlstaartkrab een reactie opwekte. Toediening van dit endotoxine veroorzaakt bij de mens een ontstekingsreactie met vrijkomen van mediators die onder andere koorts veroorzaken, maar die ook aanleiding geven tot verhoogde productie van het membraaneiwit 'tissue factor' of weefselfactor, dat een sterke homologie vertoont met de familie van cytokine receptoren. Het gevolg van verhoogde aanmaak van weefselfactor bij de mens is vorming van trombine en uiteindelijk fibrine. Bij patiënten met ernstige infecties kan dit ook werkelijk leiden tot een manifeste fibrinevorming in de circulatie die we kennen als diffuse intravasale stolling, gepaard gaande met orgaanfunctiestoornissen en bloedingen⁴. Het lijkt er dus op dat de rol van de bloedstolling als defensief mechanisme tegen infectie bij de mens behouden is gebleven, althans bij ernstige infecties. Veel minder duidelijk is nog hoe betrokken de stolling is bij gelokaliseerde infecties, zoals een longontsteking.

Op grond van deze overwegingen postuleer ik dat de bloedstolling primair behoort tot de natuurlijke immuniteit en in die zin zijn stollingsonderzoekers dus ook immunologen, hoewel ik niet zeker weet of deze mening op wederzijds begrip kan rekenen. Volgens dit concept zou een stollingsreactie, tenzij bedoeld om een bloeding uit weefselschade te stelpen, hetgeen een weinig betwistbare hemostase functie is, geduid moeten worden als een immuniteitsreactie. In een aantal gevallen, zoals veneuze trombose of atherosclerose, vroeger aderverkalking genoemd, waar de stolling ook bij betrokken is, dient dit wellicht eveneens als onderdeel van een ontstekingsreactie die bedoeld is om een chronische infectie en ontsteking van endotheelcellen in te dammen. In geval van atherosclerose is dit principe nog het best onderbouwd, en stelt de 'encrustation'-theorie dat atherosclerose gezien moet worden als een lokaal abces⁵. De vorming van fibrine, het eindproduct van de stolling, is inderdaad een onderdeel van de atherosclerotische plaque, die de aanleiding vormt tot het ontstaan van bijvoorbeeld het hart-

infarct. Wat de bedoeling is van de aanwezigheid van fibrine in de plaque is evenwel onduidelijk. Mogelijk spelen fibrinogeen en fibrine een rol in transport van vetten naar de vaatwand, maar vanuit de infectietheorie is het proces ook te verklaren. Er zijn immers hardnekkige associaties beschreven tussen bepaalde bacteriën en atherosclerose. Vooral specifieke intracellulaire bacteriën als de *Chlamydia pneumoniae*, maar ook cytomegalo- en herpesvirussen, zijn bekende infiltranten van endotheelcellen die de binnenkant van bloedvaten bekleden, terwijl infectie van ontstekingscellen ook bijdraagt aan een versnelde mate van plaquevorming. Plaatselijke ontsteking kan ook leiden tot een verhoogde aanwezigheid van stollingsactieve eiwitten waarvan weefselfactor de bekendste is. Weefselfactor is in relatief sterke mate aanwezig in atherosclerotische plaques en lijkt van grote betekenis bij het ontstaan van een acute trombotische afsluiting van de kransslagader⁶. Deze lokalisatie en associatie kunnen echter niet goed meer vanuit evolutionaire gronden verklaard worden anders dan een uit de hand gelopen immuuniteitsreactie die bedoeld was om een chronische infectie in te dammen. De vraag waarom het dan zo vaak uit de hand loopt en hart- en vaatziekten doodsoorzaak nummer 1 zijn in de westerse wereld is te ambitieus om binnen deze oratie te bespreken. Ik kan het echter toch niet laten hierin een belangrijke, zij het weinig adaptieve rol voor de bloedstolling te zien.

Ik veronderstel dat infectie van de vaatwand met virussen en bacteriën tegenwoordig mede dankzij de gestegen levensverwachting een meer prevalentie aandoening is. De keerzijde van de hoge welvaart is een stormachtige epidemie van overgewicht, vetstofwisselingsstoornissen en suikerziekte en deze factoren dragen bij aan een ontregelde afweer en een sterke toename van ziekten door atherosclerose⁷. Hoewel nog getwijfeld wordt aan de precieze bijdrage van infectie aan atherosclerose is wel bewezen dat atherosclerose een ontstekingsziekte is⁸. Deze situatie gaat ook gepaard met een verstoorde balans in de hemostase, waarbij deze doorslaat in de richting van stollingsactivatie. Net als bij de acute proeven met endotoxinetoediening aan mensen, die een ontstekings- en stollingsreactie veroorzaakten, worden dezelfde processen ook geleidelijker en vermoedelijk chronisch aangedreven in atherosclerose. Ten gevolge van een combinatie van omgevingsfactoren, zoals vet, roken en hoge bloeddruk, en genetische componenten, ontstaat een milieu dat wellicht infectie in de hand werkt en zeker chronische ontstekingsreacties onderhoudt. Bloedstolling zou infectie moeten afkapselen, de plaque is een poging daartoe en fibrine is de uiting van dit proces ter

plaatse. Dit laatste kan dan ook geduid worden als een poging tot herstel van een door atherosclerose beschadigde vaatwand. De vraag is waarom het zeer actieve weefselfactor in deze plaques zit te wachten totdat dit eiwit door beschadiging van de plaque in contact met bloed komt en trombusvorming optreedt. Is dit een doel of een vergissing van de natuur? Ik vermoed een dwaling der natuur en ik veronderstel dat weefselfactor er zit met een ander doel, bijvoorbeeld omdat het heeft geholpen ontstekingscellen te brengen naar de plaats van bestemming, of om ter plaatse wondgenezing te bevorderen. Al met al is er waarschijnlijk sprake van een gestoorde adaptatie van bloedstollingsactivatie aan de veranderde fysiologie van de vaatwand. Hoe deze processen bepaald worden en wat de uitkomst ervan is vereist onderzoek en de bloedstolling dient hier een duidelijke rol in te spelen.

'Hemostase in beweging'? Ik doel hiermee op een veranderend concept betreffende de bloedstolling: van een concept waarin het systeem vooral binnen de bloedbaan zaken regelt als een verkeersagent dat zou moeten doen- het verkeer laten circuleren en bij botsingen de circulatie in goede banen leiden- lijkt het geworden te zijn tot een interactief mechanisme dat tot in de vaatwand en daarbuiten opereert. Of dit laatste een betrekkelijk nieuw fenomeen is, zoals in het geval van atherosclerose, of een al veel langer bestaand en geëvolueerd proces dat toevallig ontspoot in geval van atherosclerose, is nog onduidelijk.

Grenzen vervagen

Met dit begrip verwijs ik eerst naar het concept van de bloedstolling zoals we dat gewend waren: een relatief simpel model met duidelijke grenzen. Robert Rosenberg, een van mijn leermeesters, noemde dit het denken in 'cartoons', hiermee aangevend dat we als dokters en wetenschappers onszelf aanleren om lastige, complexe materie te reduceren tot overzienbare, vereenvoudigde, materie. Zo is in ons denken de bloedstolling een mechanisme geweest dat primair bedoeld is om te stollen, dat wil zeggen fibrine te vormen. Het idee dat de aparte onderdelen uit de stollingscascade, de plasma-eiwitten bekend als stollingsfactoren, een geheel eigen invloed kunnen hebben op biologisch complexe systemen, wellicht zonder dat fibrinevorming hiervoor nodig is of een doelgerichte uitkomst is van dit proces, heeft pas de laatste jaren meer aandacht gekregen. Zo blijken verschillende geactiveerde stollingseiwitten, zoals factor VIIa-weefselfactor en trombine directe effecten op ontstekingsreacties uit te oefenen.

Ik wil hier nu enkele voorbeelden van bespreken.

Een voorbeeld uit eigen onderzoeksverband is diffuse intravasale stolling. Zoals eerder gezegd een situatie van onder andere door endotoxinen veroorzaakte ongeremde stollingsactivatie verspreid door het lichaam, zich uitend in onder meer orgaanfalen. Onderzoekers zoals Fletcher Taylor uit Oklahoma hebben laten zien dat overleving van proefdieren die een ernstige infectie doormaken na toediening van *E. Coli* bacteriën, overleven als hun bloedstollingsstelsel geremd wordt, althans op een aantal specifieke punten⁹. Remming van weefselfactor was met name effectief terwijl remming van factor Xa, hetgeen op zich wel fibrinevorming voorkomt, niet in staat was sterfte door infectie te verminderen. Hoewel deze proeven niet conclusief zijn tonen ze wel een principe aan, namelijk een ontkoppeling van stollingsactivatie, fibrinevorming en overleving.

In een tweede voorbeeld is sprake van een directe vertaling van stollingsactivatie in ontsteking en orgaanschade: in proeven van de groep van Nigel Mackman uit Californië blijkt dat tijdens een situatie van experimenteel zuurstoftekort van het hart, zoals voorkomt ten tijde van een hartinfarct, er een sterke activatie van de stolling in de hartspeer optrad¹⁰. Dit laatste werd gemeten als weefselfactorvorming in hartspeer cellen welke gerelateerd bleek te zijn aan ontstekingsactivatie en dit weer aan de mate van hartspeerschade. Bovendien bleek dit proces niet afhankelijk te zijn van de aanwezigheid van fibrine. Zo toont ook dit experiment aan dat er een dissociatie is tussen stollingsactivatie en fibrinevorming terwijl er wel een duidelijke communicatie over en weer met ontstekingsmechanismen blijkt te bestaan.

Een dergelijk verband tussen trombinevorming en ontsteking en orgaanschade is ook aangetoond in andere organen zoals de nier. Remming van trombine gaf vermindering van schade in een glomerulonefritis model in muizen¹¹. Opnieuw was dit effect grotendeels onafhankelijk van fibrine.

Ook eiwitten van het stolseloplossende systeem, de fibrinolyse vervullen functies die wellicht nog veel verder verwijderd zijn van het klassieke fibrinevormende mechanisme, maar ik zal hier nu niet op ingaan.

Gegeven deze grensoverschrijding, is het dan ook tijd geworden om het begrip 'bloedstolling' af te schaffen? Deze vraag wil ik kort met 'nee' beantwoorden. Hoewel ik geschetst heb dat de bloedstollingseiwitten zeer promiscue zijn in de zin dat ze bij veel meer betrokken lijken te zijn dan alleen bij trombose en bloeding, mag de stolling zoals deze zich binnen de bloedbaan afspeelt, nog als relevant beschouwd worden.

Traditioneel is het bloedmonster ook het materiaal waar de arts het mee moet doen. Gegevens verkregen uit bloedmonsters zijn van belang bij de interpretatie van de fibrinevormende activiteit van de bloedstolling, qua aanmaak, activiteit en klaring en ter bepaling van het risico op bloedingen, zoals bij hemofiliepatiënten. Concentraties van stollings-eiwitten in plasma zijn ook geassocieerd met een aantal belangrijke processen, zoals de kans op veneuze trombose. Combinaties van bloedbepalingen en achtergrondgegevens van de patiënt, bijvoorbeeld over het familiair voorkomen van trombose of over risicofactoren als pilgebruik, kunnen benut worden om tot een betere schatting van het individuele risico op trombose te geraken. Het mechanisme kunnen we beter interpreteren dankzij de ontwikkeling van bepaalde functionele bepalingen zoals die voor resistentie tegen geactiveerd proteïne C². Combinaties van bepalingen van plasmaconcentraties van stolfactoren, DNA mutaties en functionele tests bieden volop mogelijkheden om de diagnostiek en risicoschatting te verbeteren, hopelijk ook bij patiënten met hart- en vaatziekten. In die zin vormt het bloed een 'spiegel', wellicht niet van de ziel, maar wel van ons lichamelijk functioneren en ben ik hoopvol over de kansen om via bloeddiagnostiek in de toekomst risico's op trombose en hart- en vaatziekten, maar ook behandelingskeuzes beter te funderen. In het licht van dit alles lijkt het redelijk het begrip 'bloedstolling' te handhaven.

U zult er tegelijkertijd begrip voor hebben dat ten gevolge van de vervagende grenzen van de bloedstolling, er behoefte ontstaat aan aanvullende informatie. Hoewel we een deel van de nodige informatie kunnen halen uit bloedmonsters, dienen we voor een beter begrip ook ander materiaal te bestuderen, hetgeen het beste kan geschieden via proefdieronderzoek. Dit laatste biedt de kans om meer fundamenteel onderzoek, dus letterlijk in de diepte, te verrichten. Echt diepteonderzoek, bijvoorbeeld naar de betrokkenheid van bloedstollingsactivatie bij het hartinfarct, vereist geavanceerd biologisch onderzoek zoals dat tegenwoordig in muizen, die al dan niet genetisch gemanipuleerd zijn, plaatsvindt. Voor de wetenschappers in de hemostase is dergelijk dieronderzoek helaas onontbeerlijk!

In de geschetste voorbeelden van het experimentele hartinfarct en de glomerulonefritis hebben gerichte dierproeven opmerkelijke nieuwe inzichten in de functie van de bloedstolling op orgaanniveau opgeleverd, met name een relatie tussen stolling en ontsteking. Dergelijke interacties hebben potentieel grote betekenis en het is mijn voornemen om deze verbanden verder te onderzoeken voor cardiovasculaire aan-

doeningen zoals schade door zuurstoftekort in hart en nieren. Het is belangrijk deze processen te bestuderen in verschillende organen, omdat er aanzienlijke diversiteit in stollingsactivatie kan optreden tussen organen onderling, maar ook tussen verschillende cellen binnen een orgaan⁹. De regulatie van lokale bloedstollingsactivatie binnen de organen is nog een onontgonnen gebied; de Amerikanen zeggen in een dergelijk geval 'we are only beginning to understand...' en dat is in dit geval de waarheid. Het is een illusie dat we de complexe cellulaire reacties kunnen reduceren tot simpele reageerbuismodellen. Ik pleit dan ook sterk voor een gecombineerde strategie voor de Klinische Trombose en Hemostase: klinisch, dierexperimenteel en zo nodig in vitro onderzoek in nauwe samenhang.

De mogelijkheden van wetenschappelijk onderzoek

Op dit punt gekomen is het ook van belang ons af te vragen hoe gunstig de mogelijkheden tot het doen van onderzoek in Nederland nu liggen. *Het eerste uitgangspunt is dat het wetenschappelijk onderzoek in Nederland en niet alleen op gebied van hemostase, sterk gestimuleerd zou moeten worden.*

De reden hiertoe is eenvoudig: alleen kwalitatief hoogstaand onderzoek, zoals dat zich in een aantal opzichten ook in Nederland heeft ontwikkeld, kan bijdragen aan een betere gezondheidszorg, waarin beleid gebaseerd is op bewijs, of 'evidence based medicine', zoals men bij voorkeur zegt. Een aantal factoren is hierbij van belang. Allereerst een goed klimaat in politiek en economisch opzicht. Politiek is de situatie in Nederland instabiel geweest en is de aandacht voor wat betreft de gezondheidszorg geconcentreerd geweest op enkele specifieke en populaire zaken als wachtlijstproblematiek. Hoewel zeker belangrijk heeft deze overbelichting van beperkte thema's ertoe geleid dat voor gewichtiger zaken als de kwaliteit van het hoger onderwijs of het wetenschappelijk onderzoek weinig belangstelling bestaat. Waarom gewichtiger? Omdat het hier niet om acute problemen van praktische aard gaat, maar om langdurige en inhoudelijke kwesties met enorme consequenties. De versmalling van de discussie is te betreuren, temeer daar er in Europees verband wel degelijk aandacht besteed wordt aan onderwijs en onderzoek. In de Rijksbegroting 2003 onderschrijft de minister de doelstellingen van de Europese Raad om 'Europa tot de meest dynamische en ondernemende regio van de wereld te maken'^{14,15}.

Het kabinet heeft daarbinnen de ambitie geformuleerd 'dat Nederland tot de kopgroep van Europa moet behoren'. En verder wordt bepleit dat de algemene uitgaven voor Onderzoek en Ontwikkeling verhoogd worden met het doel 3% van het BBP, of bruto besteedbaar product, voor 2010 te benaderen. Ondanks deze ambitieuze plannen zal het zo'n voor spoedige vaart helaas niet lopen. Een nadelige factor is natuurlijk de huidige economische malaise, die vrij plotseling heeft ingezet en een bres lijkt te slaan in de budgetten van de overheid en collectebusfondsen. Maar daarnaast is toch vooral het feit desastreus dat bij de regering en ook het merendeel van de politieke partijen de interesse ontbreekt om een werkelijke *kennis*-economie na te streven. In de nota 'Wie oogsten wil moet zaaien (sic)' stelt de minister tevreden vast dat de kwaliteit van het Nederlandse onderzoek goed is en goed zal blijven¹⁶. Deze veronderstelling is echter slecht gefundeerd; investering in onderzoek bedraagt nu 2.0 % van het BBP en er is geen uitzicht op stijging hiervan. Nederland neemt in West-Europa een twijfelachtige middenpositie in qua overheidsfinanciering. Private financiering van onderzoek blijft internationaal gezien nog meer achter.

Wat kan en moet gebeuren om het tij te keren en Nederlands onderzoek werkelijk een vooraanstaande positie te bieden? Los van alle politiek-economische aspecten wil ik in de eerste plaats pleiten voor het vergroten van de aandacht van publiek en beleidsmakers voor het wetenschappelijk onderzoek. Dit moet natuurlijk niet losstaan van inspanningen ter verbetering van de kwaliteit van het hoger onderwijs, onderwijs en onderzoek zijn immers onlosmakelijk met elkaar verbonden.

Aandacht voor onderzoek dient gestimuleerd te worden door meer gerichte publiciteit. De nu incidentele informatievoorziening door bekende wetenschappers-publicisten is zinvol, maar het zou de discussie goed doen als deze een breder en serieuzer karakter krijgt. De directies van semi-overheid instanties zoals NWO en KNAW, evenals de collectebusfondsen, zouden zich veel actiever moeten opstellen in de voorlichting van publiek en beleidsmakers. Collectebusfondsen zoals de Nederlandse Hartstichting leggen nu niet altijd de prioriteiten op de juiste plaats; ondersteuning van reclame voor dieetmargarine is in mijn ogen geen goede publieksvoorlichting.

Het past in het huidige tijdsgewricht dat alle partijen betrokken bij onderzoek -dat zijn dus wetenschappers, belangenorganisaties, collectebusfondsen en overheidsinstellingen, maar ook het bedrijfsleven- hun krachten ook in de richting van publieke voorlichting bundelen. Alleen een beter besef van wat wetenschappelijk onderzoek inhoudt kan lei-

den tot een betere waardering vanuit publiek en politiek.

Voorts is een sterke en continue financiële ondersteuning van het onderzoeksterrein door de overheid noodzakelijk. In het licht van het Europese streven naar versterking van de onderzoeksbudgetten is het ongewenst dat de Nederlandse overheid een krappe koers vaart¹⁷. Intensivering van samenwerking tussen universiteiten en bedrijfsleven dient hierbij ook sterker gestimuleerd kan worden. Het belang van financiering en krachtenbundeling wordt inmiddels wel onderkend door een aantal organisaties zoals NWO, KNAW en werkgevers, zoals blijkt uit hun recente gezamenlijk advies aan de nieuw te vormen regering¹⁸. Hierin wordt gepleit voor een werkelijke versteviging van de kenniseconomie ondermeer via stimulatie van toegepast onderzoek. Dit laatste zou bevorderd moeten worden door het budget van NWO jaarlijks met 100 miljoen euro te verhogen. Op zich een prima en tenminste breed gedragen advies, waarvan gehoopt moet worden dat dit door de politiek wordt overgenomen. De enige kanttekening hierbij is dat het begrip *kenniseconomie* hier nu weer de kleur van het onderzoek gaat bepalen. Dit heeft als nadeel dat de maatschappelijke relevantie van onderzoek de doorslag gaat geven bij beslissingen tot subsidiëring, hetgeen ook een vorm van beknutting is.

In de tweede plaats dient het wetenschappelijk onderzoek binnen het geneeskunde curriculum een prominenter plaats te krijgen dan nu gebruikelijk. De recente voorstellen voor HBO-opleidingen geneeskunde bieden hier mogelijk een uitkomst! Teneinde het tekort aan artsen voor een toegenomen aantal medische handelingen op te vangen worden nieuwe, verkorte opleidingen geïntroduceerd. Ten onrechte worden deze studies als verkorte *artsopleidingen* aangeduid, hetgeen het onderscheid met de traditionele artsen doet vervagen. Beter ware het om een duidelijker onderscheid in beroepsgroepen te creëren. Enerzijds komt er een nieuwe groep opgeleiden, capabel tot het verrichten van uiteenlopende handelingen zoals keuringen, het verrichten en interpreteren van een gastroscopie, of het uitvoeren van sommige operaties en wellicht kunnen we hen aanduiden met de term *assistent-arts*, niet te verwarren met *arts-assistent*.

Anderzijds kan hiermee de oorspronkelijke *artsopleiding* meer diepgang kan krijgen. In dit verband verwijs ik ook naar het pleidooi van Jan Wouter ten Cate uit 1995 voor re-intellectualisering van artsen en specialisten¹⁹. De arts van de toekomst zal meer dan nu het geval is opgeleid moeten gaan worden tot een wetenschapper en de tijd die gewonnen wordt door het delegeren van technische handelingen, kan benut wor-

den aan wetenschappelijk onderzoek. Tijd zal nodig zijn om deze opleidingstrajecten goed uit te werken en op bruikbaarheid te toetsen!

Door nu een werkelijk relevant gedeelte van het curriculum in te vullen met een serieuze wetenschapsstage kan de kwaliteit van het onderwijs ook in die zin gestimuleerd worden. Dit zal tot gevolg hebben dat het aansluitende AIO traject vaker gekozen zal worden op grond van inhoudelijke interesse dan op grond van loopbaanoverwegingen. Deze AIO-stage zal dan meer dan nu gebruikelijk opleiden tot een volwaardiger PhD status, vergelijkbaar met de Amerikaanse opleiding tot 'physician-scientist'³⁰.

Ten slotte een korte gedachte aangaande het voorbereidend wetenschappelijk onderwijs. Veel wordt gemopperd -en terecht- over de gebrekkige instroom van VWO leerlingen naar de exacte studie richtingen als natuurkunde. Zeker als ook geneeskunde een meer dan nu exacte basis krijgt zal het zaak zijn om de toekomstige studenten te interesseren voor deze studie door universitaire docenten ook bijvoorbeeld via 'science classes' op scholen in een vroeg stadium de beginselen van de universitaire studie te laten uitdragen. Gezien de enorme verschuivingen in de samenstelling van bevolking en studenten geneeskunde, ik noem slechts dat van de geneeskundestudenten in Rotterdam thans al 30% van allochtone origine is, wordt het zaak actief en zeker op scholen in zogenaamde achterstandswijken, reclame te maken voor ons mooie vak!

Hemostase in beweging, deel 2

Na deze wat geëngageerde uitstap wil ik u nog eenmaal mee terugnemen naar de bloedstolling! In het voorliggende betoog heb ik u willen duidelijk maken dat onderzoek in de bloedstolling boeiend is. Het is boeiend, want veelzijdig, het onderzoek betreft mens en dier, eiwit en DNA, bloed en weefsels en het gaat goed met de ontwikkeling van de bloedstolling! Temeer reden voor artsen op dit gebied om zich actief te interesseren voor de wetenschap want ons terrein wordt in toenemende mate overspoeld door onderzoekers van een zeer gevarieerde pluimage. Was het tien jaar geleden nog de moleculaire biologie die de artsen dwong om een cursus 'DNA for dummies' te volgen, momenteel dienen we toch ook enige elementaire kennis te verwerven op gebied van celbiologie, genetica en bio-informatica. Dat laatste is een voorbeeld van de krachtige ontwikkeling van het hemostaseonderzoek, waarin vele technische innovaties doordringen. De techniek haalt ons in aan alle

kanten en we worden bestookt met artikelen over onderzoek op gebied van proteomics, genomics, metabonomics en nog veel meer. Deze termen verhullen overigens vrij eenvoudige begrippen: het gaat hier immers om niets anders dan het in kaart brengen van de wijze waarop ons DNA actief is in het maken van eiwitten, een soort panoramische kaart van het genoom en het totaal aan eiwitten. Dergelijke technieken zijn uiterst waardevol maar we moeten op onze hoede zijn en ons niet uitsluitend laten meesleuren in deze hightech maalstroom! Versta me niet mis, ik pleit zeker niet tegen technologische innovatie maar voor een verstandig gebruik en ook voor het handhaven en op waarde schatten van gebruikelijke technieken. Terecht wordt gewaarschuwd dat de studie van patronen van genexpressie ons nog niet helpt te beoordelen hoeveel eiwit, in welke vorm en hoedanigheid er geproduceerd wordt en op welke plaats in ons lichaam dit gebeurt. Het feit dat een intelligent wezen als de mens met een handvol genen is uitgerust, vergelijkbaar met bijvoorbeeld een zeekomkommer, moet wel betekenen dat we zijn toegerust met intelligente mechanismen waarmee deze genen worden vertaald in eiwitproductie²¹. Niet alleen de mate waarin een eiwit wordt aangemaakt, ook de structuur en plaats in of op de cel bepalen in belangrijke mate welke functie het eiwit vervult en deze kan heel verschillend of zelfs tegenstrijdig zijn. De bloedstolling geeft hiervan concrete voorbeelden. Verschillende eiwitten blijken meer dan een functie te bekleden, zelfs binnen de klassieke fibrinestolling: trombine heeft stollende en antistollende eigenschappen, factor V kent ook twee gezichten, recent aangeduid als de Januskop van factor V²², of in een andere publicatie als de Dr. Jekyll en Mr. Hide²³. Een voorbeeld van een eiwit dat in twee verschillende complexe systemen meespeelt is trombomoduline. Recente studies geven een fraaie illustratie van het feit dat dit molecuul niet alleen een belangrijke cofactor is in de antistolling, door proteïne C te activeren, maar ook relevante ontstekingsremmende effecten heeft²⁴. Dit laatste is wellicht cruciaal in de verdediging tegen bepaalde infecties en biedt ook aangrijpingspunten voor nieuwe vormen van behandeling. Ik wil hiermee aangeven dat een enkel gen alsook het eiwit waarvoor dit gen codeert op zeer verschillende manieren kan worden aangestuurd, gemodificeerd, en gemanipuleerd, waardoor beter te begrijpen is waarom de mens met een overzichtelijk aantal genen een dergelijk complex organisme is geworden. Teneinde iets te begrijpen van deze complexiteit moeten we wel simplificeren, of zoals gezegd denken in 'cartoons'. Het dilemma is dat we tegelijkertijd als wetenschappelijk denkenden staan voor de taak om te ontcijferen hoe dit

complexe mechanisme functioneert.

In het licht van de nieuwe kennis over de bloedstolling, bijvoorbeeld over de tegenstrijdige functies van een enkel eiwit, of de betrokkenheid van een eiwit bij meer dan één biologisch complex systeem, moeten we ook gaan nadenken over de moleculaire consequenties van bijvoorbeeld antistollingsbehandeling. Immers, het remmen van trombinevorming kan theoretisch zeer uiteenlopende moleculaire gevolgen hebben. Als arts echter gaan we ervan uit dat de gevolgen van antistolling zeer overzichtelijk zijn; het bloed wordt dun, het stolsel lost op en verder zijn er geen zichtbare nadelen voor de patiënt behalve een verhoogd bloedingsrisico. Hoewel deze mening op zich terecht is wordt hiermee voorbijgegaan aan vragen die gesteld kunnen worden over mogelijk interessante nevenwerkingen van antistolling. Zo zijn heparines effectieve antistollingsmiddelen. Evenzeer blijkt dat deze moleculen anti-inflammatoire effecten hebben, die zodanig interessant zijn dat ze worden bestudeerd in onder andere chronisch inflammatoire darmziekten²⁵. De maagdarmsartsen begrijpen beter dan wij stollingsdokters wat de *extra* mogelijkheden zijn van dit antistollingsmiddel en het zou nuttig zijn als we ons gezamenlijk afvroegen wat de moleculaire basis is voor het ontstekingsremmende effect van heparines en andere antistollingsmedicijnen.

Ik hoop dat meer dan nu het geval is, artsen en fundamentele onderzoekers nauw gaan samenwerken om dergelijke problemen te bestuderen. Dit is van belang voor een beter begrip van oorzaken van ziekte, maar ook voor een meer optimale toepassing van oude en nieuwe antistollingsbehandelingen. Hierbij past ook dat universiteiten en industrie de krachten bundelen in gezamenlijke onderzoeksprojecten. De financiële ruimte voor de farmaceutische industrie die hiervoor benodigd is zou kunnen worden gecreëerd als de overheid ook financieel gaat deelnemen in het kostbare fase drie klinisch onderzoek met nieuwe geneesmiddelen. Een bijkomend voordeel van een gezamenlijke verantwoordelijkheid in deze is dat een onafhankelijker vorm van geneesmiddelonderzoek ontstaat, met minder dreiging van belangenverstrengeling en minder expliciete commerciële motieven, hetgeen voor alle partijen goed is.

Klinische trombose en hemostase

Toen de leerstoel 'Klinische Trombose en Hemostase', door mijn medewerkers thans als 'CTH' aangeduid, werd bedacht stond als belang-

rijkste doel voor ogen een betere integratie van laboratoriumonderzoek met de kliniek. De commissie die het cardiovasculaire onderzoeksinstituut visiteerde had immers vastgesteld dat er op fundamenteel gebied veel en goed onderzoek in de bloedstolling plaatsvond, maar dat dit een klinische inbedding ontbeerde. Academisch ziekenhuis en faculteit liggen in de huidige situatie naast elkaar en in feite zou de stap over de brug niet zo groot moeten zijn als hij nu lijkt. Er zijn echter een paar redenen waarom de afstand soms groot is. Ten eerste is er een belangrijk verschil in cultuur tussen laboratorium en ziekenhuis, weet ik uit ervaring. Het laboratorium is een eigen wereld waar met veel inzet en vaak plezier gewerkt wordt aan fundamentele vragen. Een achterliggende klinisch relevante reden voor onderzoek is soms slechts vaag op de achtergrond aanwezig. Een voorbeeld: fundamenteel onderzoek naar de manier waarop een stoeiwit, zeg trombine, met een remmer, zeg antitrombine, interacteert is voor een biochemicus een fascinerend proces en de invloed van heparine op de reactiesnelheid geeft inzichten over affiniteit, dissociatie constantes en andere zaken, die helpen om beter te begrijpen waarom en hoe moleculen met elkaar reageren. Het voor de arts belangrijke feit dat heparine een antistollingsmedicijn is dat bij patiënten gebruikt wordt speelt voor de biochemicus geen rol van betekenis, net zo min als de dokter geïnteresseerd is in de reactie kinetiek (als het maar werkt!). Er is dus een vrij grote afstand in manier van denken en stellen van prioriteiten.

We moeten deze afstand beter overbruggen. In de gezondheidszorg bestaan grote en ingewikkelde problemen die om een voortvarende, multidisciplinaire aanpak vragen. Ik noemde eerder de epidemisch ontsporende suikerziekte met de cardiovasculaire complicaties die hiermee samenhangen welke een illustratie zijn van de ernst van de problemen. Hier ligt een belangrijke taak ook voor de onderzoekers in de bloedstolling om te helpen dit soort enorme problemen te bestuderen en samenwerking moet hier het devies zijn.

Dit laatste wordt nu gerealiseerd op een aantal fronten. In Maastricht kan de ontwikkeling van MUCH -Maastricht University Centre for Health- aanleiding geven tot een efficiëntere samenwerking tussen faculteit en ziekenhuis²⁶! Concentratie op enkele hoofdlijnen van onderzoek is belangrijk en de oprichting van een vasculair Zorg- en Behandelcentrum is ook een stap voorwaarts, bedoeld om diagnostiek en behandeling van patiënten met vasculaire problemen te verbeteren. Ook dit initiatief is echter niet vanzelfsprekend een garantie voor beter onderzoek en een nauwe afstemming met de basale onderzoeksdisci-

plines is ook hier gewenst. Een integratie van hemofilie behandelcentrum, diagnostiek en behandeling van diep veneuze trombose en longembolie, evenals posttrombotisch syndroom in dit zorgcentrum is hierbij ook van belang. Tevens is het wenselijk dat uit oogpunt van kwaliteitsbewaking de Trombosedienst althans een functioneel onderdeel gaat vormen van het zorgcentrum, zodat deze dienst ook beter dan nu kan participeren in klinisch wetenschappelijk onderzoek.

Functioneel moet de Klinische Trombose en Hemostase zich nog nader uitwerken: het beleid in Nederland is nu ruwweg zo dat de hemorrhagische diathese, met name de congenitale aandoeningen zoals hemofilie en de ziekte van Von Willebrand, het terrein is van de hematoloog. De trombotische aandoeningen, veneus en arterieel, zijn nu meer het terrein aan het worden van de vasculaire internist, al dan niet samen met de hematologie. Het lijkt me niet nodig hier zeer rigide standpunten over in te nemen. Het meest gebaat zijn patiënten met geïnteresseerde artsen, zowel op persoonlijk gebied als op wetenschappelijk terrein. De huidige inbedding en taakverdeling binnen onze werkgroep, waarbij de trombose en hemostase in nauwe samenwerking met Karly Hamulyak en samen met de vasculaire werkgroep interne plaatsvindt, is goed. Nodig is wel een verdere versterking van de groep op termijn, als de vasculaire consulten op ons gebied talrijker worden en de functies van het hemofilie behandelcentrum binnen de regio uitbreiden.

Wetenschappelijk gezien is CARIM de ideale kweekvijver voor de Klinische Trombose en Hemostase! Het potentieel aan onderzoekers op gebied van hart- en vaatziekten binnen CARIM is enorm groot en ik heb er veel vertrouwen in dat het bloedstollingsonderzoek hierin prima kan participeren.

Landelijk is de Klinische Trombose en Hemostase al jaren een begrip dankzij de Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase onderzoek, de NVTH. Hier zien we een goed voorbeeld van een gezamenlijke belangenvereniging waarin fundamenteel en klinisch onderzoek samenkomen en vruchtbaar van gedachten wisselen.

Aan het eind gekomen van mijn betoog stel ik vast dat we met de Klinische Trombose en Hemostase een brede weg voor ons hebben bezaaid met uiteenlopende obstakels van inhoudelijke aard, dat is het leukste onderdeel, van organisatorische aard, dat betreft de inbedding van onderzoek in het kader van MUCH en het vasculaire zorgcentrum, dat is een onderdeel dat veel enthousiasme zal vergen en ten slotte van

financiële aard, dat betreft de voortdurende noodzaak tot verkrijging van fondsen die ons onderzoek weer enige jaren vooruithelpen.

Dankwoord

Aan het eind van deze rede wil ik het College van Bestuur van de Universiteit van Maastricht bedanken voor mijn benoeming en het in mij gestelde vertrouwen. De Structuurcommissie die mede de instelling van deze leerstoel in het kader van de Bijzondere Onderzoeksformatie Structuur heeft geschapen, ben ik bijzonder erkentelijk voor dit feit en de toekomstgerichte visie. Binnen het cardiovasculair instituut Maastricht CARIM ben ik bijzonder hartelijk verwelkomd door de groep van Jan Rosing, die mij direct een geïmproviseerd onderdak boden in afwachting van meer permanente ruimte binnen de biochemie. Het geeft me een bijzonder gevoel te weten dat ik het laboratorium van Coen Hemker mag bezetten en het verplicht tot prestaties! Harry Struycker Boudier heeft mij van het begin af aangemoedigd om grensoverschrijdend stollingsonderzoek te gaan doen en ik stel zijn vertrouwen en oordeel zeer op prijs. Binnen de interne geneeskunde werd ik gastvrij onthaald door Harry Hillen, nu decaan, toen nog opleider en hoofd van de afdeling Interne geneeskunde. Hij koppelde mij aan Peter de Leeuw, die mij weer overtuigde me te laten registreren tot vasculair geneeskundige en ik heb hiervan geen spijt. De werkgroep vasculaire geneeskunde is met Peter de Leeuw, Bram Kroon, Melanie van der Klauw en Roger Rennenberg een gemotiveerd gezelschap en ik verheug me op de samenwerking.

Trots ben ik op mijn nieuwe equipe in het lab: Henri Spronk stal ik als AIO van Cees Vermeer, waarvoor mijn dank. José Govers-Riemslog, René van Oerle en Agnieszka Brouns-Strzelecka werkten al binnen CARIM cq ziekenhuis en ik prijs me gelukkig met hun ervaring en desondanks ook nog grote enthousiasme om aan nieuwe zaken te beginnen. Bijzonder erkentelijk ben ik Karly Hamulyak die als hematoloog al lang aan ons ziekenhuis is verbonden en wetenschappelijk dezelfde interesse heeft. Ruimhartig en met enthousiasme heeft hij zich geschaard in onze club en ik hoop nog lang met hem samen te werken binnen onze wat virtuele maar functioneel eendrachtige groep.

De nieuwe wetenschappers in spe, Kim Frederix en Machiel Smid, wens ik veel succes toe. Dat geluk wens ik ook mijn pupillen in het noorden toe: Dirkje Sommeijer, Willeke Jong, Martijn de Kruif, Victor Gerdes,

Wik ten Holt, John John Schnog, Sjoukje Slofstra, Hanneke Kremer, het begrip begeleiding per e-mail krijgt een nieuwe dimensie. Al deze promovendi werken nu onder het toezicht van vele van mijn geliefde collega's, vooral noem ik Arnold Spek, Erik van Gorp, Sandrien Florquin en Allard van der Wall evenals de analytische steun van Esther Vogels, Angelique Groot in AMC en Yvonne van der Heide in het Slotervaartziekenhuis. In de afgelopen jaren heb ik ook met een aantal AMC collega's zoals Marcel Levi, Bart Biemond en Tom van der Poll naar heinde en verre gereisd in onze zucht naar wetenschappelijke uitdagingen. Die vonden we meestal in Lemsip, een begrip voor geïnteresseerden in de bloedstolling van primaten.

Op weg naar Maastricht heb ik enkele serieuze barrières geslecht. De eerste was mijn promotie in 1987 en ik ben blij dat Johan Vreeken, een van mijn promotoren, hier aanwezig is. De tweede hindernis was het assistentschap interne geneeskunde in het Slotervaartziekenhuis, dat ik mocht beginnen op gezag van Wim Statius van Eps en voltooiën onder de bezielende leiding van Dees Brandjes, die evenzeer een warm hart had voor klinisch onderzoek. Dankzij de Nederlandse Hartstichting kon ik meer onderzoek gaan doen en Eelco Meesters nam een deel van mijn taken over, ondermeer op gebied van de regionale zorg voor patiënten met suikerziekte. Mijn collega's Pieter Meenhorst, Marcel Soesan, Jan Willem Mulder, Erik van Gorp en Hans Martin Otten waardeer ik voor de tolerantie van mijn frequente afwezigheid.

Ik memoreer met genegenheid de buitenlandse projecten waarin ik mocht participeren: het sikkcelonderzoek is mede dankzij John John Schnog en Ashley Duits tot volwassenheid gekomen en ik verheug me in het Curama initiatief! Het dengue onderzoek in Indonesië, zo sterk door Erik van Gorp en Dees Brandjes aangewakkerd, heeft ook laten zien dat ontwikkelingsgeneeskunde vanuit Nederland werkelijk innovatief en productief kan zijn en ik hoop van harte dat dit goedlopende project financiële steun kan blijven vinden.

Ik wil ten slotte graag enige aandacht besteden aan enkele zwaargewichten in mijn ontwikkeling tot arts en onderzoeker. Allereerst was er Jan Wouter ten Cate. Hoewel we aanvankelijk probeerden onze familieband geheim te houden waarbij de naam Smits nog gebruikt werd, hebben we elkaar uiteindelijk geaccepteerd. Je was altijd een bevlogen en bekwaam leermeester in de knepen van het onderzoeksvak. Je enthousiasme over de trombose en hemostase zijn er mede schuldig aan dat ik dit pad ben gaan bewandelen en de rest is 'in the genes'!

Een tweede man van kaliber was Robert Rosenberg die ik eerder

memoreerde. Als opleider in onderzoek maar ook als individu was hij een geniale coach!

Tijdens mijn assistentschap ontsnapte ik af en toe naar het CLB, waar ik met Erik Hack te maken kreeg, ook weer zo'n uitzonderlijke wetenschapper. Onze gezamenlijke projecten met de promovendi Walter Willemin en Monique Minnema, waren inspirerende kwesties. Ik heb veel waardering voor je gastvrijheid en kennis van zaken en ik ben blij dat we opnieuw kunnen samenwerken!

In de laatste jaren vond ik onderdak op het lab van Sander van Deventer. Hij had het gewaagd een Leidse wetenschapper van formaat te strikken en wel Pieter Reitsma. Met Pieter heb ik tot de dag van vandaag altijd veel plezier gehad: hij is een zeer creatief en vrolijk mens, die met enorm optimisme de meest verschrikkelijke projecten weet te verzinnen. Als ietwat chaotisch wetenschapper heeft me dat altijd erg aangetrokken. Bovendien delen we veel interesses zoals voor Amerikaanse steden en schaaldieren! Ik hoop nog vaak met je te mogen werken en zo af en toe te reizen!

Afkomst verloochent zich niet. Hoewel ik weinig herinneringen heb aan mijn vader, treed ik toch ook in zijn voetsporen. Mijn moeder met wie ik zoveel lief en leed heb gedeeld is hier aanwezig en ik ben daar oprecht verheugd over.

Mijn kinderen Sybren en Vincent zijn mijn bloedjes en hoewel ze nog niet zo geïnteresseerd zijn in de bloedstolling heb ik goede verwachtingen dat ze ook wel weer een belangwekkend onderwerp van interesse zullen vinden. Jongens, zet hem op!

En Arina wil niet bedankt worden voor alles wat ze voor me betekent! Maar zonder haar liefde, die oprecht en wederzijds is, was ik werkelijk niet zover gekomen!

Ik heb gezegd.

Literatuur en noten:

1. Aird WC. Hemostasis and irreducible complexity. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 227-30.
Hubbs J. Survival of primitive coagulation in the *Limulus* crab.
'My ancestors watched tide after tide, light after darkness, in an endless cycle. They have seen a parade of new, exotic animals thrive, become fewer, grow weary, and disappear. Through all of this, I have remained. I have survived.'
2. Spronk H, Govers-Riemsag J, ten Cate H. The coagulation mechanism as a molecular machine. *Bio Essays* 2003; *in press*.
3. Krem MM, di Cera E. Evolution of enzyme cascades from embryonic development to blood coagulation. *TIBS* 2002; 27: 67-74.
4. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *New Engl J Med*. 1999 Aug 19;341(8):586-92.
5. Yee KO, Ikari Y, Schwartz SM. An update of the Grützbalg hypothesis: the role of thrombosis and coagulation in atherosclerotic progression. *Thromb Haemost*. 2001 Feb; 85(2):207-17.
6. Corti R, Farkouh ME, Badimon JJ. The vulnerable plaque and acute coronary syndromes. *Am J Med* 2002; 113: 668-80.
7. - Lockyer L, Bury M. The construction of a modern epidemic: the implications for women of the gendering of coronary heart disease. *J Adv Nurs*. 2002 Sep;39(5):432-40.
- Meade TW. Cardiovascular disease-linking pathology and epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2001 Oct;30(5):1179-83.
- Faergeman O. The atherosclerosis epidemic: methodology, nosology, and clinical practice. *Am J Cardiol*. 2001 Jul 19;88(2A):4E-7E.
8. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999; 340(2):115-26.
9. Taylor FB Jr. Staging of the pathophysiologic responses of the primate microvasculature to *Escherichia coli* and endotoxin: examination of the elements of the compensated response and their links to the corresponding uncompensated lethal variants. *Crit Care Med* 2001; Suppl 7: S78.
10. Erlich JH, Boyle EM, Labriola J, et al. Inhibition of the tissue factor-thrombin pathway limits infarct size after myocardial ischemia-reperfusion injury by reducing inflammation. *Am J Pathol* 2000; 157: 1849-62.
11. Cunningham MA, et al. Protease-activated receptor-1 mediates thrombin-dependent, cell-mediated renal inflammation in crescentic glomerulonephritis. *J Exp Med* 2000; 191: 455-61.
12. Curvers J, Thomassen MC, Nicolaes GA, Van Oerle R, Hamulyak K, Hemker HC, Tans G, Rosing J. Acquired APC resistance and oral contraceptives: differences between two functional tests. *Br J Haematol*. 1999;105(1):88-94.
13. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed--specific hemostasis and hypercoagulable states. *New Engl J Med*. 1999 May 20;340(20):1555-64.

14. Commissie van de Europese gemeenschappen. Werkdocument van de diensten van de commissie benchmarking van national OTO beleid: eerste resultaten. Brussel 31.1.2002 SEC (2002) 129.
15. Ministerie van OCW-Rijksbegroting Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen 2003: http://www.minocw.nl/begroting/2003/bgrl_24.html
16. Ministerie van OCW- Sector Wetenschappen. Notitie: Wie oogsten wil moet zaaien. <http://www.minocw.nl/wetenschap/index.html>
17. Beknopte begroting 2003. Ministerie van OCW.
18. Kennis, kennis, kennis. Kennisstrategie 2010, actieplan. VNO-NCW, KNAW, NWO, TNO en VSNU, februari 2003.
19. ten Cate JW. Over formaline, beeldenstorm en Augustelingen. *Geneeskunde in beweging. Vossiuspers AUP*, 1995.
20. Varki A, Rosenberg LE. Emerging opportunities and career paths for the young physician-scientist. *Nat Med* 2002; 8(5): 437-9. 'Who are physician-scientists, and why do we need them? They are individuals with medical training who spend most or all of their time engaged in basic, disease-oriented or patient-oriented research'. 'They are also in an ideal position to communicate and collaborate, both with PhD scientists and with health-care providers. Finally, physician-scientists can make the strongest case for the medical relevance of basic research to legislators, advocates and health agencies'.
21. Borst P. Ingenieuze genen. NRC 2001.
22. Nicolaes GAF, Dahlback B. Factor V and thrombotic disease. Description of a Janus faced protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 530-8.
23. Mann KG, Kalafatis M. Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde. *Blood*. 2003 Jan 1;101(1):20-30.
24. Conway EM, van de Wouwer M, Pollefeyt S, et al. The lectin-like domain of thrombomodulin confers protection from neutrophil-mediated tissue damage by suppressing adhesion molecule expression via the nuclear factor κ B and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Exp Med* 2002; 196: 565-77.
25. Regueiro JN. Medical therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(1):147-66.
26. MUCH: een strategisch document voor de toekomst van de FdG, FdGW en het azM, versie 17 januari 2003.